

【物件名】

刊行物 1

【添付書類】

15  191

刊行物 1

(10)日本特許刊行(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)特許公開番号

特表2003-501458

(P2003-501458A)

(13)公表日 平成15年1月14日(2003.1.14)

(51)Int.Cl.	特許番号	PI	キーワード(参考)
A61K 31/606		A61K 31/606	4C076
9/20		9/20	4C086
9/22		9/22	
9/28		9/28	
9/32		9/32	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全14頁) 最終頁に於く

(21)出願番号	特表2003-502815(P2003-502815)	(71)出願人	コスモ ソシエタ ベル アデオニ
(22)出願日	平成13年8月8日(2001.8.8)		Cosmo S. p. A.
(23)国際出願日	平成15年12月13日(2003.12.13)		イタリア国 20124 ミラノ、ピアッツァ
(24)国際出願番号	PCT/EP00/06321		デラ レビュブリカ 8
(25)国際公開番号	WO00/076481	(72)発明者	ロベルト・ピッツ
(26)国際公開日	平成12年12月21日(2000.12.21)		パナマ、パナマ・シティ、カリエラ・
(31)優先権主張番号	MI99A001816		イ・エキラ・メンデス、ビノ・セグスト、
(32)優先日	平成11年6月14日(1999.6.14)		エディフィシオ・バリャリオ
(33)優先権主張国	イタリア(IT)	(73)発明者	マッシモ・ベドラーニ
			パナマ、パナマ・シティ、カリエラ・
			イ・エキラ・メンデス、ビノ・セグスト、
			エディフィシオ・バリャリオ
		(74)代理人	弁理士 青山 徹 (共2名)

最終頁に於く

(54)【発明の名称】 メサラジン製剤放出膜口圧縮組成物

(57)【要約】

a) 活性成分が少なくとも部分的に含有されている、90℃未満の融点を有する物質から成る内部親水性マトリックス；b) 親水性マトリックスが分散されている外部疎水性マトリックス；c) 任意に他の賦形剤を含む、所定成分として5-アミノ-サリチル酸を含む製剤放出膜口圧縮組成物。

(2)

特許2003-501458

【特許請求の範囲】

【請求項1】 a) 90℃未満の融点を有する物質から成る、活性成分が少なくとも部分的に含有されている内部親油性マトリックス；

b) 該親油性マトリックスが分散されている外部親水性マトリックス；

c) 任意に他の賦形剤

を含む、活性成分として5-アミノサリチル酸を含む制御放出経口医薬組成物。

【請求項2】 親油性マトリックスが、不飽和および/または水素化脂肪酸、それらの塩、エステルまたはアミド、脂肪酸モノ、ジまたはトリグリセリド、ワックス、セラミド、コレステロール誘導体から選択される化合物から成る請求項1記載の組成物。

【請求項3】 5-アミノサリチル酸が、圧和、押し出し成形および/または顆粒化により溶融親油性マトリックス中に含有される請求項1または2記載の組成物。

【請求項4】 親水性マトリックスがヒドロゲル形成化合物から成る前記請求項いずれか一項に記載の組成物。

【請求項5】 親水性マトリックスが、アクリル酸またはメタクリル酸のポリマーまたはコポリマー、アルキルビニルポリマー、ヒドロキシアルキルセルロース、カルボキシアルキルセルロース、ポリサッカライド、デキストリン、ペクチン、スクーチおよび誘導体、アルギン酸、天然または合成ゴムから選択される化合物から成る請求項4記載の組成物。

【請求項6】 胃抵抗性外部コーティングを含む前記請求項いずれか一項に記載の組成物。

【請求項7】 胃抵抗性コーティングが、メタクリル酸ポリマーまたはセルロース誘導体から成る請求項6記載の組成物。

【請求項8】 活性成分の集合が親油性マトリックスの内部に含まれている、錠剤、カプセル、小型錠剤の形態の前記請求項いずれか一項に記載の組成物。

【請求項9】 活性成分が親水性マトリックスおよび親油性マトリックスの両方に分散されている、錠剤、カプセル、小型錠剤の形態の請求項1～7のいずれか一項に記載の組成物。

(3)

特許2003-501458

【請求項10】 全組成物重量中の活性成分の割合が80～95%である前記請求項いずれか一項に記載の組成物。

【請求項11】 a) 活性成分の少なくとも一部を、90℃未満の融点を有する親油性賦形剤と溶解顆粒化すること；

b) ステップa) からの顆粒を親水性賦形剤と混合し、および次いで錠剤化または圧縮すること；

を含む、請求項1-10の組成物の調製のための方法。

(4)

特許2003-501458

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、活性成分として、メサラジンとも呼ばれる5-アミノサリチル酸を含む制御放出経口医薬組成物に関する。

【0002】

（発明の背景）

メサラジンは、腸粘膜におけるその抗炎症活性のために、クローン病および潰瘍性大腸炎の治療に用いられている。メサラジンの制御放出製剤が、WO95/16451、EP0453001、EP0377477に開示されている。

除放出、制御放出、遅延放出またはとにかく変更された放出製剤の調製は、様々な公知技術により行うことができる。

1. 不活性マトリックス、ここで、該マトリックス構造の主成分は水性の液体への親和力が乏しいために溶媒の浸透に対して幾分抵抗性を示す（このような特性は親油性として知られる）、の使用。

2. 親水性マトリックス、ここで該マトリックス構造の主成分は、主に分岐した鎖における強い親水基の存在により水和層内部の粘性が著しく増すために溶媒の浸透に高い抵抗性を示す、の使用

3. ある生物成分から成る酵素により分解されることができる生物分解可能なマトリックスの使用。

前記の方法はいずれもしかしながら、不利益と欠点を持つ。

【0003】

不活性マトリックスは、例えば一般に、非線形性である、指数関数的な活性成分の放出を必然的に伴う。

親水性マトリックスは、活性成分の所定のフラクションが放出されるまでは線形性の性質を有するが、その後、線形性の放出から顕著に外れる。

生物分解可能マトリックスは、いわゆる「部位放出」を行うのに理想的であるが、分解に適した酵素または反応を見出さなければならないという問題を含む。さらにそれらはしばしば、毒物学的に完全に不活性ではない代謝物をインサイチュで放出する。

(5)

特表2003-501458

不活性親油性マトリックスに基づく多くの製剤が開示されている。Drug Dev. Ind. Pharm. 13(6), 1001-1022, (1987)は、活性成分を組み込んでいる親油性不活性マトリックスのためのポリ化要素(porization element)として、種々の量のコロイド状シリカを使用する方法を開示する。

不活性マトリックスのキャナライゼーションに関する同じ概念がUS 4608 248に開示されており、ここでは、少量の親水性ポリマーが、異なるマトリックス物質の非連続性共浸透に関して不活性なマトリックスを形成している物質と混合される。

EP 375 063は、ポリマーまたは不活性マトリックスを形成するのに適した物質を活性成分と一緒に溶解することおよび、次いで該仕掛けのコアとして作用する不活性キャリアに該溶液を比着させることを含む、活性成分の制御放出のための複合粒子顆粒の調製のための方法を開示する。あるいは、不活性キャリアを不活性ポリマーと活性成分を含む溶液と混和し、次いでその溶解のために用いられた有機溶媒を蒸発して固体残存物を得る。得られる構造は「リザーバー(reservoir)」であり、即ち、最終形態の金対称軸に沿って肉眼的に同質ではない。

【0004】

同じ「リザーバー」構造がChem. Pharm. Bull. 46(3), 531-533, (1998)にも開示されており、ここでは、ペレットの表面に沈積される不活性ポリマー層のアニーリング法により適用性が改善されている。

「リザーバー」構造には、

- 有機溶媒中で活性成分を胃抵抗性親水性ポリマーと共に溶解させること、
- 該懸濁液を乾燥させること、
- 次いで、親水性または親油性マトリックス中で、この2タイプの適用間で効果を区別することなくペレットを混和および形成すること、
- を含む、親水性マトリックス中でのペレットの調製法を開示するWO 93/00 889に開示される方法により得られる生成物も属する。

【0005】

EP 0453001は、親水性マトリックスに挿入された、「リザーバー」構造を有する複合粒子を開示する。基本的な複合粒子では、活性成分の放出速度を

(6)

特表2003-501458

減じるための2つのコーティング膜、胃保護のためのpH依存性膜および、水性の液体の浸透を遅延させるためのpH-非依存性メタクリル膜が用いられている。

WO95/16461は、胃抵抗性フィルムでコートされた親水性マトリックスによってのみ形成される、メサラジンの溶解速度を制御するための組成物を開示する。

【0006】

胃腸管で局所的に活性な薬剤から成る、徐放放出、制御放出性投与製剤を調製する場合、投与後の第一相、即ち不活性マトリックスが対数期中最大の放出速度、つまり線形放出よりも高い傾斜を有する時に、確実に放出を制御することが重要である。

該目的は、活性成分中の高い含有量により特徴付けられる組成物を調製することをも許容する本発明により達成された。

【0007】

(発明の開示)

本発明により、

a) 90℃未満の融点を有する物質から成る、活性成分が少なくとも部分的に含有されている内部親油性マトリックス；

b) 該親油性マトリックスが分散されている外部親水性マトリックス；

c) 任意に他の賦形剤；

を含む、5-アミノノサリチル酸を活性成分として含む制御放出経口医薬組成物が提供される。

【0008】

(発明の詳細な開示)

本発明の組成物は、以下のステップを含む方法を用いて得ることができる。：

a) まず活性成分を、低融点賦形剤または賦形剤混合物中に、賦形剤自体を軟質化および/または溶解するよう加熱しつつ取り込ませ、これにより活性成分が単なる分散により組み込まれる。

室温で冷却して不活性マトリックスが形成される。これは、サイズを減じて、

(7)

特許2003-501458

活性成分粒子を含むマトリックス顆粒が得られ得る。

b) 不活性マトリックス顆粒が次いで、1またはそれ以上の、水で膨張させることができる親水性賦形剤と混合される。

【0009】

この方法では、薬剤が生物体液と接触すると、溶媒分子と結合し、そして新規構造内部に、水性の液体そのものの浸透に対するバリアとして作用する高粘度の膨張層が形成される。該バリアは、親水性マトリックス内部にある不活性マトリックス内部に含有されている薬剤の溶解により引き起こされるスターティング「バースト効果」を拮抗する。

親油性マトリックスは、40～90℃の範囲内に融点を有する不飽和および／または水素化脂肪酸、その塩、エステルまたはアミド、脂肪酸モノー、ジーまたはトリグリセリド、ワックス、セラミド、コレステロール誘導体またはそれらの混合物から選択される物質から成る。

所望により、脂肪酸カルシウム塩を、アルギン酸を用いて調整される親水性マトリックスに次いで分散される親油性マトリックス中に組み込んでよく、こうして、内部に分散された親油性マトリックス顆粒と接触する手前まで溶媒が侵入することにより、親水性マトリックスの粘度が顕著に増す。

【0010】

親油性マトリックス中の活性成分の含有重量は、5～95%である。

不活性親油性マトリックスは、押し出し成形および／または顆粒化法または、出発混合物の均質な分散および、マトリックス構造を確保するあらゆる他の公知方法により顆粒化される。

親水性マトリックスは、ヒドロゲルとして知られる賦形剤、即ち、乾燥状態から水和状態になり、いわゆる「分子緩和」、すなわち賦形剤そのものの重合鎖に存在する極性基による多数の水分子の配位による容積および重量の顕著な増加、を被る物質から成る。

【0011】

本発明で用いることができるヒドロゲルの例は、アクリル酸またはメタクリル酸のポリマーまたはコポリマー、アルキルビニルポリマー、ヒドロキシアルキル

(8)

特表2003-501458

セルロース、カルボキシアルキルセルロース、ポリサッカライド、デキストリン、ペクチン、スクーチおよび誘導体、天然または合成ゴム、アルギン酸から選択される化合物である。

活性成分を含む親油性マトリックス顆粒は、前記の親水性化合物と、典型的に100:0.5~100:20(親油性マトリックス:親水性マトリックス)の範囲の重量で混合される。任意にメサラジンの一部を親水性物質と混合して、活性成分が親油性および親水性マトリックスの両方に分散された組成物を提供することができ、該組成物は好ましくは錠剤、カプセルおよび/または小型錠剤の形態である。

親油性マトリックス、ヒドロゲル形成化合物および、任意に親油性マトリックス中に含有されていない活性成分の混合物の圧縮により、その全容積において内服上均質な構造、すなわち、親水性マトリックス中に親油性顆粒が分散されている構造が得られる。

本発明により得られる錠剤、カプセルおよび/または小型錠剤は、例えばメタクリル酸のポリマー (Eudragit(R))またはセルロース誘導体、例えばセルロースアセトブタレートから成る周知抵抗性フィルムを用いて公知のコーティング法に任意に従うことができる。

[0012]

本発明の組成物は、全組成物重量と比較して95%までの高い割合の活性成分を含むことができ、これはむしろ高単位投与量を要するメサラジンの場合に有利な特性である。

溶解特性に関して、本発明の組成物により、従来のシステムよりももっと均質な活性成分の放出特性が提供される。実際、親水性マトリックスの表層内部への水の迅速な浸透およびそれに続くヒドロゲルの重合鎖の拡大による膨張により高粘度水和表面が得られ、さらなる水の浸透により親水層の崩壊およびそれがゆえの内容物の放出が生じるまで、約半分の濃度であり得る十分に決定されたポイントまで溶解が直線状に遅延され、また、放出された内容物は親油性顆粒から成り、これらの構造に典型的な拡散メカニズムを誘発し、それゆえ活性成分の溶解性はさらに遅延される。

(9)

特表2003-501458

【0013】

以下の実施例により本発明をより詳細に説明する。

770 gの5-アミノサリチル酸を、20 gのカルナウバワックスと50 gのステアリン酸と共に、均質に分散するまで加熱しながら添加し、次いで小型の顆粒に冷却しながら押し出し成形する。

不活性マトリックス顆粒を、30 gのカルボポール971P(R)と65 gのヒドロキシプロピルメチルセルロースを連続添加したミキサーに入れる。

粉末を均質に分散させるための第一混合ステップ後、60 gのマイクロクリスタリンセルロースと5 gのステアリン酸マグネシウムを添加する。混合後、最終混合物を649 mg/錠剤または610 mg/錠剤の単位重量に錠剤化し、500および400 mg投与量をそれぞれ得た。

生じた錠剤をセルロースアセトフクレートまたはポリメタクリレートおよび可塑剤と共にフィルムコートし、胃抵抗性を得、胃での錠剤の初期の放出を防ぐ。

これらの錠剤の溶解特性は、疑似腸液に移行する1時間以内に30%未満の量の、4時間で60%未満の量の、および8時間で90%未満の量の活性成分の放出を示し、つまり、二重のマトリックスにより効果的に溶解がコントロールされる。

【0014】

実施例2

1000 gの5-アミノサリチル酸を10 gのカルナウバワックスと20 gのステアリン酸と共に、均質に分散するまで加熱しながらニーダーに添加し、冷却しながら小型顆粒に押し出し成形し、または高速ミキサー中で直接顆粒化する。

生じた顆粒を80 gのヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび12 gのナトリウムステアチグリコレートを連続添加したミキサー中に入れる。第一混合ステップ後、11 gのコロイド状シリカおよび11 gのステアリン酸マグネシウムを添加する。最終混合物を均質化し、次いで、1144 mg/錠剤の単位重量まで錠剤化する。

生じた錠剤を次いでポリメタクリル酸またはセルロースアセトフクレートおよ

(10)

特表2003-501458

び可塑剤と共にフィルムコートし、胃抵抗性を得る。

胃および部分的に腸に移行する経過時間後のこれらの錠剤の溶解特性は、1時間以内に30%未満、2時間以内に55%未満、4時間以内に70%未満、8時間以内に90%未満の放出を示す。

【0015】

実施例3

850gの5-アミノサリチル酸を、9gのミツロウおよび22gのバルミチン酸と共に、均質に分散するまで加熱しながら造粒機/ニーダーに添加し、次いで高剪断顆粒化装置中で顆粒に加工する。生じた顆粒を、45.5gのヒドロキシプロピルメチルセルロース、45.5gのマイクロクリスクリンセルロース、20gのナトリウムスターチグリコレート、22gのコロイド状シリカおよび22gのステアリン酸マグネシウムを連続添加したミキサーに入れる。均質化した後、最終混合物を975mg/錠剤の単位重量に錠剤化する。

生じた錠剤を次いでポリメタクリル酸またはセルロースのアセトフクレートおよび可塑剤と共にフィルムコートし、胃抵抗性を得る。

胃または部分的に腸に移行する経過時間後のこれらの錠剤の溶解特性は、1時間以内に30%未満、2時間以内に50%未満、4時間以内に70%未満、8時間以内に90%未満の放出を示す。

【0016】

実施例4

1100gの5-アミノサリチル酸を10gのカルナウバワックスおよび20gのステアリン酸と共に造粒機/ニーダーに添加する。

10gのポリアクリルアミド、39.5gのマイクロクリスクリンセルロースおよび22gのコロイド状シリカを別々に均質機/造粒機に入れ、均質固体制剤混合物を得、これを活性成分を顆粒化し、均質化してあるミキサーに入れる。49.5gのヒドロキシプロピルメチルセルロースと12gのアルギン酸ナトリウムを完全に混合し、次いで5gのカルボン酸カルシウム、34.5gのマイクロクリスクリンセルロースおよび11gのステアリン酸マグネシウムと共に添加する。混合物を均質化し、次いで1194mg/錠剤の最終単位重量に錠剤化する。生じた

(21)

特表2003-501458

錠剤を次いでポリメタクリル酸またはセルロースアセトブタレートおよび可塑剤と共にフィルムコートし、胃抵抗性を得る。

胃および部分的に腸に移行する経過時間後のこれらの錠剤の溶解特性は、1時間以内に35%未満、2時間以内に50%未満、4時間以内に70%未満、8時間以内に90%未満の放出を示す。

【0017】

実施例5

1200gの5-アミノサリチル酸を、10gのカルナウバワックスおよび20gのステアリン酸と共に、均質に分散するまで加熱しながらミキサーに添加し、次いで小さな顆粒に冷却成形し、または高速ミキサー中で直接顆粒化する。

生じた顆粒をミキサーに入れ、次いで70gのヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび20gのナトリウムスターチグリコレートを連続添加する。

第一混合ステップ後、80gのカルボン酸ナトリウムと5gのステアリン酸ナトリウムを添加する。最終混合物を均質化し、次いで1375mg/錠剤の単位重量まで錠剤化する。

生じた錠剤をついでポリメタクリレートまたはセルロースアセトブタレートおよび可塑剤と共にフィルムコートし、胃抵抗性を得る。

【0018】

胃および部分的に腸に移行する経過時間後のこれらの錠剤の溶解特性により、1時間以内に30%未満の、2時間以内に50%未満の、4時間以内に70%未満の、8時間以内に90%未満の放出が得られる。

(12)

特許2003-501458

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 IP: 2003/03/08
 PCT/EP 03/05321

1. Classification of the invention IPC 7 A61K 26/00 A61K 31/504	
2. Field of the invention IPC 7 A61K	
3. Summary of the invention IPC 7 A61K	
4. Abstract of the invention IPC 7 A61K	
5. Claims of the invention IPC 7 A61K	
6. Description of the invention IPC 7 A61K	
7. Drawings of the invention IPC 7 A61K	
8. Other information IPC 7 A61K	
9. Other information IPC 7 A61K	
10. Other information IPC 7 A61K	
11. Other information IPC 7 A61K	
12. Other information IPC 7 A61K	
13. Other information IPC 7 A61K	
14. Other information IPC 7 A61K	
15. Other information IPC 7 A61K	
16. Other information IPC 7 A61K	
17. Other information IPC 7 A61K	
18. Other information IPC 7 A61K	
19. Other information IPC 7 A61K	
20. Other information IPC 7 A61K	
21. Other information IPC 7 A61K	
22. Other information IPC 7 A61K	
23. Other information IPC 7 A61K	
24. Other information IPC 7 A61K	
25. Other information IPC 7 A61K	
26. Other information IPC 7 A61K	
27. Other information IPC 7 A61K	
28. Other information IPC 7 A61K	
29. Other information IPC 7 A61K	
30. Other information IPC 7 A61K	
31. Other information IPC 7 A61K	
32. Other information IPC 7 A61K	
33. Other information IPC 7 A61K	
34. Other information IPC 7 A61K	
35. Other information IPC 7 A61K	
36. Other information IPC 7 A61K	
37. Other information IPC 7 A61K	
38. Other information IPC 7 A61K	
39. Other information IPC 7 A61K	
40. Other information IPC 7 A61K	
41. Other information IPC 7 A61K	
42. Other information IPC 7 A61K	
43. Other information IPC 7 A61K	
44. Other information IPC 7 A61K	
45. Other information IPC 7 A61K	
46. Other information IPC 7 A61K	
47. Other information IPC 7 A61K	
48. Other information IPC 7 A61K	
49. Other information IPC 7 A61K	
50. Other information IPC 7 A61K	
51. Other information IPC 7 A61K	
52. Other information IPC 7 A61K	
53. Other information IPC 7 A61K	
54. Other information IPC 7 A61K	
55. Other information IPC 7 A61K	
56. Other information IPC 7 A61K	
57. Other information IPC 7 A61K	
58. Other information IPC 7 A61K	
59. Other information IPC 7 A61K	
60. Other information IPC 7 A61K	
61. Other information IPC 7 A61K	
62. Other information IPC 7 A61K	
63. Other information IPC 7 A61K	
64. Other information IPC 7 A61K	
65. Other information IPC 7 A61K	
66. Other information IPC 7 A61K	
67. Other information IPC 7 A61K	
68. Other information IPC 7 A61K	
69. Other information IPC 7 A61K	
70. Other information IPC 7 A61K	
71. Other information IPC 7 A61K	
72. Other information IPC 7 A61K	
73. Other information IPC 7 A61K	
74. Other information IPC 7 A61K	
75. Other information IPC 7 A61K	
76. Other information IPC 7 A61K	
77. Other information IPC 7 A61K	
78. Other information IPC 7 A61K	
79. Other information IPC 7 A61K	
80. Other information IPC 7 A61K	
81. Other information IPC 7 A61K	
82. Other information IPC 7 A61K	
83. Other information IPC 7 A61K	
84. Other information IPC 7 A61K	
85. Other information IPC 7 A61K	
86. Other information IPC 7 A61K	
87. Other information IPC 7 A61K	
88. Other information IPC 7 A61K	
89. Other information IPC 7 A61K	
90. Other information IPC 7 A61K	
91. Other information IPC 7 A61K	
92. Other information IPC 7 A61K	
93. Other information IPC 7 A61K	
94. Other information IPC 7 A61K	
95. Other information IPC 7 A61K	
96. Other information IPC 7 A61K	
97. Other information IPC 7 A61K	
98. Other information IPC 7 A61K	
99. Other information IPC 7 A61K	
100. Other information IPC 7 A61K	

(13)

特許2003-501458

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

C. Classification		Patent Application No.
DOCUMENT CLASSIFICATION TO BE SEARCHED		PCT/EP 09/05321
Category	Document disclosed, in particular, in the abstract, at the relevant position	Relevant to class No.
A	US 5 851 554 A (PRIOR DAVID W ET AL) 22 December 1998 (1998-12-22) column 2, line 24 - line 35 column 3, line 64 - column 3, line 21 column 4, line 10 - line 18; claims 1-12; example 1	I-31
A	US 5 593 690 A (AKIYAMA YUKIO ET AL) 14 January 1997 (1997-01-14) column 1, line 34 - column 2, line 34; claims 1-4 column 3, line 45 - column 4, line 22; examples 23-25	I-31

(14)

特許2003-501458

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inspection on patent family members

Int. Class. Appl. No.
PC/EP 00/06323

Report document cited in search report	Publication date	Patent family number(s)	Publication date
GB 2245492 A	09-01-1992	IT 1244867 B	12-09-1994
		IT 1244837 B	28-09-1994
		AT 400294 B	27-11-1995
		AT 131891 A	15-04-1995
		AM 630581 B	01-07-1993
		AB 801991 A	09-01-1992
		BE 1004862 A	16-02-1993
		CA 2044394 A	05-01-1992
		CH 683458 A	31-03-1994
		DE 4122439 A	09-01-1992
		DK 129591 A	05-01-1992
		ES 2036457 B	07-03-1994
		FI 913248 A	05-01-1992
		FR 2564183 A	10-01-1992
		GA 91100783 A, B	26-08-1992
		NO 99601 A	29-06-1992
		NO 9500435 A	20-09-1993
		IE 01831 B	16-11-1994
		IL 90625 A	23-07-1990
		JP 6024361 A	01-02-1994
		UN 87964 A	03-03-1992
		KL 9101161 A	03-02-1992
		NO 304579 B	18-01-1999
		PT 96188 A, B	19-08-1992
		SE 612172 C	04-03-2004
		SE 9105072 A	06-01-1992
		IB 2012220 C	15-05-1994
		US 5310453 A	10-05-1994
		US 5445823 A	23-08-1995
		US 5523017 A	13-01-1997
		ZA 9104720 A	27-05-1992
WO 9828767 A	21-06-1998	AU 8775308 A	15-07-1999
SI 5961555 A	22-12-1998	AU 7570598 A	06-01-1999
		EP 0094609 A	25-08-2000
		NO 9983681 A	25-02-1999
US 1493690 A	14-01-1997	US 5389157 A	21-03-1996
		AT 108229 T	18-06-1994
		AB 3856193 A	26-08-1993
		AU 645203 B	06-01-1994
		AB 4443789 A	21-06-1998
		CA 2002961 A	28-06-1999
		DE 60015695 B	07-07-1994
		DE 48915691 T	13-07-1994
		DK 655389 A	09-01-1999
		EP 0368267 A	16-01-1990
		NO 9500648 A	20-11-1996
		JP 2223333 A	05-04-1990
		JP 2090191 B	17-01-1999
		KR 140002 B	17-08-1998
		KZ 231781 A	29-03-1991
		ZA 8948470 A	28-07-1990

Note: PC/EP 00/06323 is a family member of the present invention.

(15)

特表2003-501458

フロントページの続き

(71)Int.Cl.	識別記号	FI	フロント(備考)
A61K	9/48	A61K	9/48
	9/52		9/52
	9/58		9/58
	47/32		47/32
	47/34		47/34
	47/36		47/36
	47/38		47/38
	47/40		47/40
	47/42		47/42
	47/44		47/44
A61P	1/00	A61P	1/00
	1/04		1/04
(81)指定国 BP(AT, BB, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW			
(72)発明者 マウロ・アヤーニ			
パナマ、パナマ・シティ、カリユンボ・イ・エキラ・メンデス、ピソ・セグスト、エディフィシオ・バリャリョ			
(72)発明者 ロレンソ・ファッサーティ			
パナマ、パナマ・シティ、カリユンボ・イ・エキラ・メンデス、ピソ・セグスト、エディフィシオ・バリャリョ			

(16)

特表2003-501458

Fターム(参考) 4C076 AA36 AA38 AA44 AA53 AA60
 AA67 BB01 CC16 DD41 DD45
 DD46 DD52 DD70 EE01 EE03
 EE09 EE11 EE30 EE31 EE32
 EE33 EE36 EE38 EE53 FF25
 FF27 FF31 FF33 GG12
 4C086 AA01 AA02 DA17 MA03 MA05
 MA35 MA37 MA52 MA12 ZA66